

CONTROLLED RELEASE COATING COMPOUND TO BIOLOGICAL SUBSTANCE

Publication number: JP2069414 (A)

Publication date: 1990-03-08

Inventor(s): ANIRU ESU AMUBEGOONKAARU; ROJIYAA ARAN
HOCUERUZZU +

Applicant(s): AIR PROD & CHEM +

Classification:

- international: A01N25/26; A61K47/32; A61K47/38; A61K9/28; A61K9/50;
A61K9/52; A61K9/54; A01N25/26; A61K47/32; A61K47/38;
A61K9/28; A61K9/50; A61K9/52; (IPC1-7): A01N25/26;
A61K9/52

- European: A01N25/26; A61K9/28K; A61K9/50K

Application number: JP19880221196 19880903

Priority number(s): US19870092743 19870903

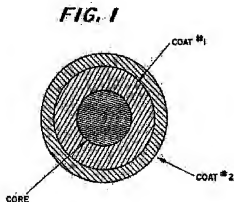
Also published as:

JP8025870 (B)
EP0305918 (A1)
EP0305918 (B1)
ZA8806551 (A)
US4891223 (A)

more >>

Abstract of JP 2069414 (A)

PURPOSE: To provide a release-controllable composition which is prepared by covering the core containing bioactive substance with a specific polymer or a polymer blend doubly and can control the release of the bioactive substance in a desired pattern. **CONSTITUTION:** A bioactive substance which is surrounded with a medium in the sufficient amount to dissolve the whole of the bioactive substance to be applied during the prescribed treatment period is coated with the first coating made of a polymer or polymer blend which swells with the medium, when it contacts with the surrounding medium, for example, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, PVA, polyvinyl pyrrolidone.; In addition, the second coating is formed thereon with a polymer or polymer blend which is insoluble in water and can diffuse the surrounding medium inward and can diffuse the bioactive substance dissolved in the medium outward and comprises, for example, ethylcellulose or a combination thereof with hydroxypropylcellulose.



Data supplied from the espacenet database — Worldwide

⑯ 公開特許公報(A) 平2-69414

⑮ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑰ 公開 平成2年(1990)3月8日

A 61 K 9/52
A 01 N 25/26

J 7417-4C
7215-4H

審査請求 有 請求項の数 6 (全20頁)

⑱ 発明の名称 生物活性物質に対する制御解放放出コーティング配合物

⑲ 特 願 昭63-221196

⑳ 出 願 昭63(1988)9月3日

優先権主張 ㉑1987年9月3日㉒米国(U.S.)㉓092743

- ㉔ 発 明 者 アニル. エス. アムベ アメリカ合衆国. 19440. ペンシルバニア州. ハツトフ
ーゴーンカール レッド. オーク. ウエイ. 1810
- ㉕ 発 明 者 ロジャー. アラン. ホー アメリカ合衆国. 18069. ペンシルバニア州. オアーフ
ーウエルズ イールド. チャップマンズ. ロード. ボックス. 69. アー
ル. デイ. ナンバー. 3
- ㉖ 出 願 人 エアー. プロダクツ. アメリカ合衆国. 18195. ペンシルバニア州. アレントウ
アンド. ケミカルス. ン(番地なし)
- ㉗ 代 理 人 弁理士 押田 良久

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 生物活性物質に対する制御解放放出コーティング配合物

2. 特許請求の範囲

1. (a) 周囲の媒体で可溶性の製薬剤性、殺虫剤性、除草剤性または生長促進する生物活性物質コアから成り、このコアが規定の処理期間の間全投与量に対し少なくとも十分な量で存在しており；

(b) ポリマまたはポリマブレンドから成る該生物活性物質を含む第1コーティングから成り、上記ポリマ及びポリマブレンドが周囲の媒体によって侵入される場合膨潤可能にされており；

(c) 第1コーティングを含む第2コーティングから成り、該第2コーティングがポリマまたはポリマブレンドから成り；上記ポリマまたはポリマブレンドが水不溶性にされておりまた周囲の媒体の内側拡散及び周囲媒体で溶解される生物活性物質の外側拡散をさせる半透過バリアを形成している；から成る適当な周囲媒体と接触するとき、制御遅効性解放放出パターンをもつ生物活性組成物であ

って、この際上記組成物が周囲媒体に対して暴露され、この暴露が生物活性物質の制御放出となっている組成物。

2. さらに第1コーティングが可塑化剤から成る請求項1記載の組成物。

3. 該制御遅効性解放放出パターンが零段階パターンでありまた第1コーティングが有効厚さで存在した第2コーティングが有効厚さでまた第1コーティングを介して浸透剤の拡散を速度制御段階にさせるような透過率で存在した第2コーティングが第1コーティングの膨潤のため第2コーティングの破裂を防止させる所要伸縮性をもつ請求項1記載の組成物。

4. 該制御遅効性解放放出パターンが二相パターンでありまた第1コーティングが有効厚さで存在しておりまた第2コーティングが有効厚さ及び第1コーティングを介する浸透剤の拡散をして速度制御段階にさせるような透過率で存在しておりまた第2コーティングが解放パターンの特定の時間まで第1コーティングの膨潤のための第2コーティングの破

裂を防止させる所要伸縮性をもつ請求項1記載の組成物。

5. 第1コーティングポリマ或はポリマブレンドがヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びそれらの混合物から成る群から選択される請求項1記載の組成物。

6. 第2コーティングポリマ或はポリマブレンドがエチルセルロース、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース及びメチルセルロース、及びエチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース及びロジンから成る群から選択される請求項1記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、生物活性物質の封入に使用するコーティング配合物に関する。具体的には、本発明は、生物活性物質の第一段階、分面段階、零段階或は二相解放に終る生物活性物質に対するコーティング

減少に先立って維持される。市場で利用できる大抵の遅延効果放出変形は、延長期間の間均一な血液濃度レベルをつくることのできる徐放機構がない。初期に、薬剤放出の速度は、急速に増加しかつ指数関数速度で放出の連続的減少速度によって後続される。この型式の薬剤放出は、第1段階放出機構として分類される。

零段階放出 (Zero-Order Release) - 放出の間隔の間薬剤濃度 (投薬形状の) に無関係に均一な速度で薬剤を放出させる薬剤放出方式。このような理想的薬剤放出方式は、長い期間の間均一な薬剤濃度を発生させることができる。零段階放出方式は、最大治療値をもたらす一方、副作用を最小にする。もし12時間に戻或は24時間に戻に対し投薬頻度を減少でき、従って患者側での投薬受諾を改良する。

浸透剤 (Pentrants) - 薬剤の薬剤効果を開始させるように薬剤放出方式へ拡散するような周囲の媒体。

生物活性物質 (Bioactive Substance) - 封入さ

配合物に関する。

本明細書において反復して使用される若干の技術用語があり、これら用語の使用を十分理解させるために下記の定義を提供する。

即時放出 (Immediate release) - 薬剤が食餌性液体と接触した後殆ど直ちにその含量を放出する投薬形式。たいていの薬剤が急速に胃腸 (GI) 管 (腹) で吸収されるから、この急速放出形式の投与形式は、体内の薬剤濃度の急な上昇を発生する。その後投与頻度及び薬剤の除去運動学に従って、血液プラズマの薬剤濃度は、急速に減少する。このため体内の薬剤濃度プロファイルにピークとバレーをもたらす。このピークは、苦しみとすれば、毒性副作用と関連されるのに、バレーは、薬剤使用者或は容器に対し低い治療的思想と関連する。

遅効性放出 (Sustained release) - 薬剤が食餌性液体と接触した後漸次に薬剤内容を放出する薬剤投与形式。このため即時放出変形で観察されるピーク及びバレーを緩和する。その薬剤濃度は、体内で投薬の頻度、例えば時間放出テオフィリン

れる薬剤の、薬理上の或は任意の他の活性成分。

半透過性バリア (Semipermeable Barrier) - 主に周囲の媒体へ外側の溶解生物活性物質の拡散の外にビーズコウの中へ外側液体の拡散をさせるメンブラン。

(従来の技術)

即時解放薬剤の治療上の安全及び有効性を改良するため、遅効性投与形式が医薬工業で開発された。これらの投与形式は、即時解放投与形式の薬剤で経験されたピークとバレーを緩和させることができる。しかしながら、この遅効性投与形式は、身体での薬剤の理想的零段階解放を行なわない。この遅効形式薬剤をえん下するとき、この薬剤の濃度は、最高値 (最高時、 t_{max}) に達したその後指数関数的な速度で連続的に下降する。従ってこの遅効投与形式は、大抵の薬剤の放出方式の望ましい目標である身体での薬剤の一定水準を発生しない。この理想的零段階放出方式は、均一な速度で薬剤を放出し、従って身体での一定の薬剤水準をもたらす。このため患者に対する治療的恩恵

を最大にするのに、過度の医療水準に関連する毒性副作用を最小にする。

当業者の間では遅効放出方式を行なう若干の方法が公知であり、それらのうちには下記のものがある。即ち

フィルム塗布ビーズ：遅効薬剤は、半透過メンブランで小さいビーズの薬剤物質を封入することによってつくられる。体液と接触するとき、この体液は、半透過メンブランを介して薬剤ビーズ中へ拡散しかつこの薬剤物質を溶解する。次いで体液（水）で溶解される薬剤の溶液は、半透過メンブランを介して外に拡散する。この薬剤の拡散速度は、ビーズに残っている薬剤濃度に左右される。この薬剤濃度が低下するから、従ってメンブランを介する拡散速度も低下する。この放出速度は、第1段階となるか或は時間と共に指数関数的に減少すると報告されている。メンブランを介する活性成分の拡散は、下記の方程式：

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - e^{-Kt}$$

た。なぜならば特性的Fickian 拡散型式の解放が、多種のポリマ及びポリマブレンドを使用したにも拘わらず優勢であることが判明したからである。

マトリック型式の放出：このマトリック型式放出装置は、主としてモノリシックマトリックスで微細に分散される活性剤から成る。

均一に分布される薬剤を含む浸食するポリマの平らなスラブが、零段階解放を示すように報告されている。この解放運動学は、しかし、その方式の形状寸法に左右されると報告される。球状マトリックスに対し、この方式は、零段階解放を示さない。

非浸食マトリックスで均一に分散される薬剤の場合では、その解放速度は、時間の平方根に比例することが判明している ($H=Kt^{1/2}$ 、ヒグチ運動学)。さらに近ごろ研究は、タブレットのハイドロゲルの使用に的が絞られた。零段階解放は、タブレットマトリックスの内側の薬剤の濃度略化の使用を介して得られているようである。(Professor Neil Graham and N.E. McNeill Universi-

(式中、 $\frac{M_t}{M_{\infty}}$ = 時間 t で溶解される%)

K = 一定速度)

によって示される。

フィルム塗布ビーズに対する溶解概観図は、上述の方程式によって示されるように、指数関数的に減少する放出速度概観図を示している。

零段階放出運動論は、下記の方程式によって説明され、この方程式が、満足される場合、零段階解放を得たことを示すだろう：即ち

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = Kt$$

この型式の挙動は、フィルム塗布ビーズで得られなかった。

この遅効薬剤の欠点を克服するため多くの試みが行なわれたが、いまだ見るべき成功が殆ど報告されていない。特許文献の調査の示すところでは、各種のポリマ及びポリマブレンドの使用によって生成物の解放特性を改良するように多くの試みがなされたことを示唆している。これらの試みは、時間に無関係な放出速度を得る点で成功しなかつ

ty of Strachdyde, Glasgow, UK “ハイドロゲル含有プログラム化放出装置の設計原理” - 生体に対する材料の制御解放に関する第13回国際会議” 1986年8月4日, Norfolk Virginia)。

他の研究方法も架橋、共重合等によるヒドロゲルの構造特性を変更しに焦点を合わせて研究中である。(Roorda, W.E. 外 “Oxprenolol-HCl の零段階解放：新研究方法 “Bio - Pharmaceutical Sciences に対するセンタ、Leyden University, Netherland, Norfolk Virginia 1986 年8月4日 バイオアクチブ材料の制御解放に関する第13回国際会議で提出される)。この研究の目的は新規ポリマの開発或は零段階解放を得ることができるとあるような既存ポリマの改質をするためである。

(発明が解決しようとする課題)

マトリックス型式方式に対する本研究の方法は、ポリマの構造の変更或は濃度プロフィリングの使用に類しているように思われる。

貯蔵装置：この研究方法では、その活性剤は、適当なキャリアで均等に分散されかつメンブラン

て被覆される。その活性剤が浸透剤液体の最高溶解性の過剰にある限り、一定の熱力学的活性は、零段階解放を与える外側メンブランを介して維持される。この活性剤が涵濁されるとき、この活性剤は、完全に液体で溶解し、その活性は、解放速度の指数関数的低下を示す時間と共に劣える。(制御解放重合配合、Paul, D.R. 及びHarris, F. W., ACS Syposium Series, ACS, NY, 1976年4月第1章)

浸透性装置: Alza会社は、浸透力の使用を介する薬剤の零段階解放に対する多数の特許を保有している。水は、タブレットコアに対し周囲媒体から拡散しかつこの薬剤を溶解する。この薬剤溶液は、一方向メンブランを介して外へ拡散しない。その代りに、ポンプのように、この溶液は、浸透力のもとにタブレットの単独のレーザ穿孔の穴から外ににじみ出す。その解放速度は、薬剤60~70%を解放するまで零段階であり、解放の低下速度が続く。アルザ(Alza)の技術は、タブレットにだけ適用し及びマイクロカプセル化されたビーズ

その中に拡散速度制御メンブランを生成するように低い透過性の第2重合ポリマによって基質表面に対してほぼ垂直の勾配をなして相互浸透する透過性で水に膨潤可能な第1ポリマ基質から成る。生ずるポリマブレンドは重合ポリマが水膨潤性ポリマの内面20%から水膨潤性ポリマの外面で約100%まで増加する。このような組成物は、水及び有機溶媒に対しまた従って空気或は水性環境、或はメンブラン分離プロセスで、芳香及び生物の生成に影響する薬剤のような活性成分の制御放出に対する減少される透過性をもつポリマ類として有用である。

米国特許第4,177,056号は、制御運動組成物を開示し、この組成物が薬剤上、殺虫剤上、除草剤上有効な薬剤及び水不溶性親水性ゲルから成り、このゲルが同じ或は異なる水溶性モノオレフィンモノマーの親水性(a)ポリマ約30%ないし約90%、或は水不溶性の同じ或は異なるモノオレフィンモノマー約1~約70%をもつ水溶性モノマーの(b)コポリマーから成り、上記ポリマ或はコポリマー

に適用しない。なぜならば微小球で正確な穴を穿孔することが極めて高価かつ技術的に困難であるからである。

従って貯蔵装置を除いて、零段階解放は、マイクロカプセルの場合で成功しなかったようである。貯蔵装置での零段階解放は、貯蔵の飽和薬剤溶液と接触する過剰薬剤が残らない限り得られる。近時の論文(H. Donbrow, School of Pharmacy, Jerusalem, Israelがバイオアクティブ材料の制御解放に関する第13回国際シンポジウムで1986年8月3~6日Norfolk, Virginia発表)の述べるところでは、マイクロカプセル解放文献が多く有効でない指数関数的解放、また若干のマトリックス解放($M=Kt^{1/2}$ 或はヒグチ運動学)、及び溶解速度限定解放($m^{1/3} \propto t$)を含むが、しかし零段階解放を減多に含まない。

上述の適当な諸例は、下記の引例で開示されている。即ち

米国特許第4,423,099号は、均一でなく水溶性の相互浸透するポリマブレンドを開示しており、

が分子量約400ないし約8000をもつ末端ジオレフィン疎水性マイクロマー約10ないし約70%(B)で架橋される。

米国特許第4,138,475号は、運動薬剤組成物を開示し、この組成物がフィルム塗装長球を含む硬質ゼラチンカプセルから成り、上記長球がプロパノール或は薬剤上許容できるプロパノールの塩から成り、水不膨潤性微小结晶セルロースと混和して、それらの長球がヒドロキシプロピルメチルセルロース及び/又は可塑剤と共に任意にエチルセルロースから成るフィルムコートをもっている。

米国特許第3,845,770号は、Theeuwes及びヒグチに付与されているが、先行技術に対し十分公知で、活性剤の零段階解放に対する浸透装置を説明している。この特許で開示されている浸透装置は、半透過性壁で閉鎖される活性剤から成る。この半透過性壁は、外側液体との溶液の活性剤の通路に対しほぼ不透過性である。浸透性通路は、環境に対して外側液体の活性剤の溶液を放出させるよう上記壁を介して設けられている。従ってこの特許

は、メンブランによる拡散を介する放出の代りに特別に構成した通路を介する活性剤溶液の渗透性放出の使用を教示する。

米国特許第4,327,725号は、基本的渗透装置の有利な変形例を示している。特許権者は、半透過性メンブラン内でハイドロゲルの使用を介して基本的渗透ポンプの放出運動学をどのようにして改良するかを教示している。この装置の構造は、半透過性メンブランによって閉鎖されるハイドロゲル層で閉鎖される活性剤から成る。この半透過性メンブランは、内側に対し外側液体の拡散をさせるが、しかし周囲の環境に対し外側液体の活性剤の溶液の拡散を許さない。ハイドロゲルは、外側液体の吸収で潤湿しかつ外側液体の活性剤の溶液へ圧力を加える。次に外側液体の活性剤の溶液は、ハイドロゲル層及びそのメンブランにより特別に構成された単独通路を介して周囲媒体に対して排出される。

米国特許第4,327,725号で説明される変形例が特に外側液体で不溶性である薬剤の場合特に有利

であると請求される。この特許で説明される装置の渗透通路は、半透過性壁を介する穴を穿孔することによってつくられ、この装置の外側と活性剤画室を連結する。正確な複数穴を穿孔するためレーザ装置を使用する。この手順は、厄介でありかつ各個々の薬剤或は活性剤に対し放出装置を調整するのにかなりの開発努力を必要とする。

すべての渗透装置の場合では、膨潤性ポリマを使用するか或はしないかどうかという放出モードは、メンブランを介する拡散の代りに特別に構成した通路／穴を介して活性剤の解放である。

本発明は、適当な周囲媒体に接触する場合、制御、遅効放出パターンをもつ生体に作用する（以下にバイオアクチブと称する）組成物に関する。

（課題を解決するための手段）

本発明の組成物は、薬剤性、殺虫剤性、除草剤性或は発達を促すバイオアクチブコアであって所定の周囲媒体で可溶性であるものから成り、このコアが処理期間の間全投与量に対し少なくとも十分な量で存在し、バイオアクチブ材料コアを包む

第1コーティングがポリマ或はポリマブレンドから成り、上記ポリマ或はポリマブレンドが周囲媒体による侵入の際に膨潤性にされておき、及びバイオアクチブ材料コアを包む第1コーティングを含む第2コーティングがポリマ及びポリマブレンドから成り、上記ポリマ及びポリマブレンドが水に不溶性にされておきまた第1コーティングで包まれるバイオアクチブ材料コアへ周囲媒体の拡散を可能にした周囲媒体へ周囲媒体に溶解されるバイオアクチブ材料の拡散を可能にさせる。さらに第1コーティングは、可塑性から成ることができる。第1コーティングポリマの適例は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール或はそれらの混合物である。第2コーティングポリマの適当な例は、エチルセルロースのみ或はヒドロキシプロピルセルロース或はメチルセルロースとの組合わせにある。

この制御遅効放出パターンは、零段階或は二相パターンにすることができ、これらのパターンは、第1と第2コーティングの厚さ及び第2コーティング

の組成を変更することによって行なわれる。零段階パターンを達成するため第1コーティングは、有効な厚さで存在しなければならずまた第2コーティングは、有効な厚さで存在する必要がありまた第1コーティングを介して渗透剤の拡散を制御速度にさせるよう彼等を協調させるように共に透過度をもたねばならない。加うるに、第2コーティングは第1コーティングの膨潤のために第2コーティングを破裂を防止させるに必要な伸縮性をもたねばならない。2相パターンを達成するため第1コーティングは、有効厚さで存在する必要がありまた第2コーティングは、有効厚さであってかつ第1コーティングを介する渗透剤の拡散を速度制御段階にさせるように彼等を一緒に協調するように透過度をもたねばならない。第2コーティングは、解放パターンの特定の時間まで第1コーティングの膨潤による第2コーティングの破裂を防止する所要伸縮性をもたねばならない。他の解放パターンは、両コーティングの厚さ及び第2コーティングの不溶物の量を変更することによって可能である。

(作 用)

本発明は、従来のフィルムコーティング技術を用いて塗布することができる薬剤、殺虫剤、肥料等のような任意のバイオアクティブ材料の封入化に対するコーティング配合である。このコーティング配合物は、封入された生成物が液状媒体と接触する場合、活性成分の第1段階、分画段階、零段階、或は2相解放運動を示すように目的に合わせて調整させることができる。

このコーティング配合物は、2つの異なるフィルム或は層或はコーティングから成り、それでは内側コート（コート1或は第1コートとも称される）が主として水膨潤性及び水溶性ポリマ或はポリマブレンドから成る。外側コート（またコート2或は第2コートとも称される）は、任意適当なポリマ、ポリマブレンド、樹脂、可塑剤等から成り、それらが渗透剤液体の及びメンブランを介する渗透剤液体のバイオアクティブ材料溶液を拡散させながらコート1を完全に取り囲む半透過メンブランを形成できる。それら両コートは異なり、混合せ

ずまた相互侵入ポリマネットワーク（IPN）フィルムに対立するものとしてそれらのコートの間で極めて異なる界面をもっている。

上述の二重コートの構想は、フィルムコーティングに使用される方法に拘わらず活性コア成分の解放運動学を変更させることができる。本発明によると、従来のパンコーティング、流動床コーティング、遠心力流動床コーティング技術は、バイオアクティブ材料コア上のコーティングを塗布するため使用することができる。

封入されるコアは、100%活性物質或は不活性結合剤或は基質との混合物にすることができる。このコアは、表面形態学がコートのまわりすべて各コートの同じ厚さを被布させる限り、任意の寸法或は形状にすることができる。コアの好ましい形状及び寸法は、直径125 - 10,000ミクロンをもつ長球面である。

若干の程度周囲媒体で可溶性であるそれらのバイオアクティブ材料に対しフィルムコート方式を適用できる。周囲媒体で100%不溶性であるバイオ

アクティブ材料は、この種装置と関連して制御解放をさせるようにできない。テオフィリンのようなひかえめに溶解性の薬剤は、吾々の発明に関する主題候補者として完全に受容できることが判明した。

従って候補者コア材料に対する可溶性の下方限界が極めて低いように思われる。

内側層が水溶性、膨潤性ポリマ、また外側層が水に不溶性の半透過性メンブランである二重コート構想は、第1図に示されている。下記の諸例は、本発明の有効性を証明するため提供される。

(実施例)

第1例：コート2の厚さの増加

テオフィリン（活性材料）の球状ビーズが標準技術を使用するCF粗砕機でつくられた。テオフィリン33%及び不活性材料67%をこれらのビーズが含み、またサイズを均一にして集めるためにこれらビーズを篩分けさせる。USメッシュ30を通過するが、しかしUSメッシュ40で保持されるビーズ250 gは、流動床コートで流動化された。本流動

床コートは、若干正圧である。これらのビーズを流動化させるため加熱 N_2 ガスを使用した。それらのビーズを所望プロセス温度（ $\sim 145^\circ F$ ）へ加熱した場合、それらビーズは、下記の配合をもつ組成物でコートされた。即ち、

8.5 gm-ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)

10.3gm-オパドライフィルムコーティング材料

(段階YS-1-7006)*

1.72gm-シエラック

1.0 g - 200 アルファアルコール (エチルアルコール)

* Opadryは、Calorconの商標である。

ポリマスプレーは、コートの厚さが出発材料（球状ビーズ）のほぼ30重量%となるまで連続された。プロセス条件は、下記の通りである。即ち

流動床固体温度 = $148^\circ F$

スプレー速度 = 100 gm/時

所望の厚さに達した後、コート済ビーズは、下記の配合をもつ第2組成物でコートされた。即ち

25.0gm-エチルセルロース (EC)

- 3.3 gm-セバシン酸ジブチル (EC用可塑剤)
 4.0 gm-シエラック
 1.0 g-200 プルーファルコール (エチルアルコール)

第2コーティング段階の間、2重量%後〔生成物A (30-2) として確認され〕試料を引き出し、また4重量%〔生成物A (30-4) 〕コーティング厚さを塗布した。これらの試料は、次いでUSP 認定溶解テスト (VAN- Kel溶解装置及びBeckman UV分光光度計) で下記のように試験された。即ち、

方法=パドル

RPH = 100

温度=37°C

媒体=1.5p. H₂O

波長 (λ) = 290nm で測定された吸光度

これらの溶解試験の結果は、第2図に示される。この図を見れば判るように、4重量%コーティング厚〔生成物A (30-4) 〕は、12時間の期間に亘って零段階解放に極めて近いアプローチを示した。第2コート厚4重量%〔生成物A (30-4) 〕の

が上述と同じ条件を使用する同じ溶解テストで同様試験された。得られる解放プロフィールは、第3図で同様に示される。

第3図で見れば判るように、すべて3つの生成物は、上述の二重コート構想を使用してつくり、GYROCAPS® テオフィリンに較べたときより理想に近い零段階解放パターンをもたらす。第1コート厚4%、第2コート厚4%〔生成物A (22-4) 〕、ならびに第1コート厚3%、第2コート厚4%〔生成物A (30-4) 〕で得られる生成物は、大体において市場にある代表的運動薬剤 (例えば GYROCAPS® テオフィリン) より秀れている。

第3例: バッチの混合

共に異なるコーティング厚さのビーズを混合することによってつくることができる時間解放プロフィールを測定するために、下記の例をつくった。本例では、2つの試料が下記のビーズを使用して溶解試験に用意された。即ちコート1 0重量%、コート2 [A (30-0)] 0重量% ; コート1 30重量%、コート2 [A (30-2)] 0重量% ;

厚さ30重量%をもつ生成物は、第1コート30重量%及び第2コート2重量%〔生成物A (30-2) 〕をも生成物に対して零段階解放に対するアプローチによって大いに秀れていた。

第2例: コート1の厚さの増加

第1例の手順が第1コート厚の差づけの効果を調査するために、反復された; 変更厚さは、下記の表で詳説される。第2コート厚は、第1例のように4重量%で保持された。

厚さ、出発材料の重量%

生成物識別	第1コート	第2コート
A (16-4)	16 %	4 %
A (22-4)	22 %	4 %

生ずる封入ビーズは、前と同様な溶解試験及び手順を用いて分析された。この試験から得られた結果は、第3図で示される。第1コート30%と第2コート4%〔生成物 (30-4) 〕で得られた解放プロフィールは、同様この図で示される。

比較として、先行する時間解放GYROCAPS® - S100. Bcd、12時間、市販されているテオフィリン

コート1 30重量%、コート2 [A (30-2)] 2重量% ; 及びコート1 30重量%、コート2 [A (30-4)] 4重量%である。第1例 [B1] は、すべて4つのビーズの均等割合の混合物であるのに、第2例 [B2] は、より重い外側コーティングをもつビーズの増加する割合をもつ混合物をつくるように混合された。これら両試料の混合物の割合は、以下の第1表で挙げられる。第4図は、第2コートの異なる厚さをもつ生成物が混合されかつ溶解テストで試験された場合得られる解放パターンを示している。

第 I 表

生成物 B 1		生成物 B 2	
等しい割合の混合		漸増する割合で混合	
生成物	重量%	生成物	重量%
A(0-0)	25	A(0-0)	14
A(30-0)	25	A(30-0)	10
A(30-2)	25	A(30-2)	17
A(30-4)	25	A(30-4)	59
	100		100

見れば判るように、生成物 B 2 は、零段階解放プロファイルに密接に近似する。生成物 B 2 は、始めの 2~3 時間の間第 1 コート 30% と第 2 コート 4 % で得られる生成物 [生成物 A (30-4)] より若干良好であるように思われる。

曲線 B 1 及び B 2 を表示する目的は、コートされたビーズの別々のバッチを混合することによって解放速度プロファイルを精密に、同調できるとを示すにある。さらに、プログラム化解放速度は、個々のバッチの比率の調節によってつくることができる。

化示す。試験管内溶解特性に関する媒体の 'pH' の影響は、設定された許容限界内で十分なように思われる。

溶解プロファイルに関するバドルの 'RPM' の作用を評価するため、多数の試験が 50 及び 100 RPM で行われた。第 II 表は、1.5 時間と 12 時間で 50 及び 100 RPM に対し溶解される % 変化を示す。マトリックス型式運動タブレットで見られるものに較べられる上述の生成物に対し RPM の変化で溶解される % の変化は、かなり低い。

第 II 表

溶解に関する RPM の影響

	溶 解 %	溶 解 %
	1.5 時間	12 時間
RPM	(1.5 pH)	(7.0 pH)
50	5.9	48.5
100	6.6	59.0

溶解特性に関する RPM の影響を評価するため、二重コートアプローチで最小であると思われ、生ずる場合は、より以上不規則なものであるらしく、

第 4 例: pH 及び RPM の効果

零段階解放プロファイルをもたす外に、固体経口投与形式に対する放出方式は、インタサブゼクトならびにインタサブゼクトに発生する生理学的変化の作用を最小にすることができねばならない。これらの変化は、例えば、胃腸管での pH、代謝速度、食物及び酵素の存在、温度、液体容積等によって惹き起こされる。活性物質の解放特性に関するこれらの変数の作用を最小にする薬剤放出方式は、主体固体群 (Subject population) の横断面に対する良好な予報性及び反復性をもたすことができる。

第 4 例は、第 1 例で説明されるように、封入されたテオフィリンに対する生体内溶解プロファイルに関する媒体の 'pH' 及びバドル 'RPM' の影響を証明するためなされる。

溶解プロファイルに関する 'pH' の影響を評価するため、諸試験は、1.5~7.0 まで範囲が変る媒体の異なる 'pH' で行われた。第 5 図は、pH 1.5、4.5 及び 7.0 に対する溶解プロファイルの交

差ってマトリックス形式の放出生成物で得られるものよりも変化をするのに寛大であるらしい。

広範囲のビーズ及び各種の活性剤に対する応用可能性を証明するために下記の例が実施された。

第 5 例: 大きいビーズのフェノールアプロパノールアミン

第 1~4 例は、水にひかえめに溶解性でありかつ平均ビーズ寸法 500 ミクロンをもつテオフィリンに対する二重コート構想の応用性を証明した。広範囲に亘り薬剤溶解性を評価するため、水中に遊離して溶解性であるフェニルアプロパノールアミンヒドロクロリド (PPA) が第 5 例の活性剤として選択された。

また、通かに大きい薬剤サイズ - 6,000 ミクロンを選んだ。これは、極めて広い範囲のビーズサイズに亘った二重コート思想の証明をする。この種サイズの薬剤は、各ビーズが活性剤の医療投与レベルを含んでいるという条件で、タブレットの代りに使用することができた。

コアビーズの規格

第5例で報告される各種のパイロットプラントの運転の間使用されたPPAのコアビーズは、下記の規格に従って配合された。即ち

活性成分—フェニルアプロパノールアミンヒドロクロリド (PPA)

コアビーズサイズ—直径6,000 ミクロンの球状ビーズ

コアビーズ重量—ほぼ110 mg

コアビーズ組成—PPA 68.1重量%

メトセル[®]* ヒドロプロビルメチル

セルロース (HPHC) 6.4重量%

澱粉/砂糖 25.5重量%

ビーズ当り投与量—PPA の平均75MG

* メトセルはダウケミカル会社の商標

コアビーズの製法

規格が上に示されるコアビーズは、粗砕器でつくられた。流動床コーティング、バンコーティングのような任意の他の適当な方法は、同様コアビーズをつくるため使用することができる。別の表面改変は、ビーズがこれらの方法を使用して適当につ

くられる場合、最早や必要でない。それらのビーズは、CF粗砕器、流動床コート或はバンコートへ限定されないで含んでいる任意の標準コーティング装置で二重コートの構想を用いて封入させることができる。

これと異なり、コアビーズは、コアビーズの表面での鋭いエッジを最小にするようほぼ形成したダイスを使用してつくることができる。コアビーズの表面で若干の鋭いエッジが残される場合は、水溶性の上部コートは、ダイスからつくられるコア/タブレットで塗布することができる。この水溶性コートの目的は、活性剤の解放特性とかなり干渉することなく合理的な滑かな形状寸法をつくることである。

フィルムコートを塗布する方法

流動床コートは、6,000 ミクロンPPA ビーズでのフィルムコートを塗布するため使用された。2つのコートは、逐次に塗布された、しかしながら第2コートは、第1コートが適宜乾燥し終るまで塗布されなかった。

コーティング配合の説明

本発明によると、第1コートは、圧倒的に水溶性でありならびに水膨潤性ポリマ或はポリマブレンドである。さらに、水溶性及び膨潤性であるがしかしヒドロプロビルメチルセルロース (HPHC) のようなアルコール不溶性ポリマをこの溶液に対し添加する。重合溶液への不溶性ポリマの添加は、流動床コーティングプロセスの間ビーズの集塊化を抑制するのを助ける。

第2コートは、水溶性及び水不溶性ポリマの混合物であり、それらのポリマが外側コートに対し所望透過性を与えるような割合で調整される。適当な可塑剤は、各コート配合で粘着、塗布、均等性、光沢等のようなフィルム品質を向上するため添加される。

放出速度及び運動学を制御する機構が明らかでないけれども、所定選択のポリマに対し下記の諸パラメータが重要であることが実験的作業によって明らかになった。

第1コートの厚さ

第2コートの厚さ

第2コートの可溶性ポリマ%

第Ⅲ表は、試験管試験の間PPAの零段階解放にアプローチするため第3例で試験されたこれら重要な変数の値を示す。

第Ⅲ表

第5例で引用された異なる試験の

臨界配合パラメータの値

実験 第1コート 第2コート 第2コートの
(コートされるビーズの ポリマ溶解物%
重量%)

1	7	1 ~ 6%	32.32
2	7	1 ~ 3	24.71
3	3.5	1 ~ 5	24.71
4	3.5	1 ~ 3	14.22
5	1.75	1 ~ 5	14.22
6	1.75	1 ~ 4	14.22

第1コートの組成は、実験から実験まで同じでありかつ第IV表に示される。

第 IV 表

コート1の配合組成

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)	1.00重量%
Opadry フィルムコーティング	
材料 (YS-1-7006)	4.70重量%
ロジン	0.21重量%
エチルアルコール	94.09重量%
溶性/不溶性アルコール比	0.26
膨潤性ポリマ%	> 95%

従って前に述べたように、上述の配合は、プロセス中断なく流動床でフィルムコートできる水溶性及び膨潤性ポリマの作業可能混合物を示した。ロジンの少量（例えば0.25重量%）の添加は、第1コートの完全さ及び光沢を改良するに思われた。

コート1を塗布するため使用されるプロセス条件は、以下の第V表で要約される。

第 V 表

バッチの重量=200 gm
 流動床の固体の温度= 135°F
 スプレ速度=4.6 gm/分
 フィルムコート完成後の乾燥時間=30分間
 コート2の配合は、パイロットプラント試験の間で変更され、第Ⅲ表で報告される可溶性%で反映されるようなものである。コート2配合は、水不溶性ポリマとしてエチルセルロースを使用した。コート2配合の可溶性ポリマーは、主としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPCH) 及びパイロットプラント試験1〜5に対するロジンから成る Opadry® 銘柄品のフィルムコーティング材料から成る。試験6に対し、ヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースがコート2配合物の可溶性ポリマとして使用された。

従ってコート2の水不溶性ポリマは、すべてのPPA試験に対し同じであり、水溶性ポリマは、溶解特性に関するそれらの影響を評価する目的に対する第5号試験の後に変更された。

コート2配合物の詳細な組成は、第VI表で示される。

第 VI 表
コート2配合物組成

試 験	1	2	3	4	5	6
エチルセルロース	1.59	1.52	1.53	1.53	1.53	1.53
セバシン酸ジグチル	0.42	0.40	2.40	0.40	0.40	0.40
Opadry® (YS-1-7006)	0.27	0.24	0.23	0.12	0.12	0
ロ ジ ン	0.69	0.39	0.39	0.20	0.20	0
HPC	0	0	0	0	0	0.20
メチルセルロース	0	0	0	0	0	0.12
エチルアルコール	97.03	97.45	97.46	97.75	97.75	97.75
合 計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

乾燥フィルム割合

不 溶 性 %	67.68	75.29	75.29	85.78	85.78	85.78
溶 性 %	32.32	24.71	24.71	14.22	14.22	14.22
合 計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

コート2配合物を塗布するプロセス条件は、下記のように要約される。即ち

パッチの重さ=100 gm

流動床の固体の温度= 135°F

スプレ率=3.7 gm/分

試験管内溶解プロフィール

各試験で所定量の溶液をビーズへ噴霧した後コート2を塗布している間6つの試料を抽出した。これらの試料は、コート2の増分厚さで各試験においてNo.1、2、3、4、5、6として付せんつけされた。

コート2の変ったスプレ厚さをもつ上述の試料の各々は、UPS バドル法を使用してベックマンUV分光光度計をもつVan-Kel溶解テストで試験された。その試験条件は、下記の通りである。即ち

RPM = 100

波長=215 nm

温度=37°C

媒体pH=7.0 pH

各種のパイロットプラント試験に対して得られ

た溶解プロフィールは、下記に示される。即ち

下記のセクションで示される溶解プロフィールから解放の運動学（例えば第1段階零段階等）及び解放速度（gms /分）が主として所定選択ポリマに対し下記の3種の変数の相互作用に左右されていることが明らかである。

- ・ コート1の厚さ
- ・ コート2の厚さ
- ・ コート2の透過度（或はコート2の溶解物の%）

試 験 1

下記の試料に対する溶解プロフィールは、第6図で示される。

試料	第1コート の公称厚さ (重量%)	第2コート の公称厚さ (重量%)	第2コート の溶解物% (重量%)
1	7	1	32.32
2	7	2	32.32
3	7	3	32.32
4	7	4	32.32
5	7	5	32.32
6	7	6	32.32

各溶解プロファイルの中間で曲線の形状の異常な変化の若干の型式が見られる。形状のこの型式変化が比較的低い第2コートの構造によって発生されているものと信ぜられる。第2コートの溶解物32.32%でその透過度が溶解プロセスの間構造上の不完全に先行する不均一にあると信ぜられる。

試験2

これは、第VI表で示されるように第2コートの溶解物が32.32%から24.71%まで減少させることを除いて試験1の反復である。第7図は、下記の試料に対する溶解プロファイルを示している。即ち、

試料	公称厚さ 第1コート (重量%)	公称厚さ 第2コート (重量%)	溶解物% 第2コート (重量%)
1	3.5	1	24.76
2	3.5	2	24.76
3	3.5	3	24.76
4	3.5	3.5	24.76
5	3.5	4	24.76
6	3.5	5	24.76

第1コートの厚さ3.5%をもつそれらの溶解プロファイルが第1コートの7%をもつ第7図で示されるプロファイルと似ており、その溶解速度が第1コートの厚さ7%に較べて第1コートの厚さ3.5%にとってかなりより早いことが理解される。例えば、上述の試料3(第1コートの厚さ3.5%、第2コートの厚さ3%)は、3時間以内に大いその含量を解放する。第1コート厚さ7%をも

ち、

試料	第1コート の公称厚さ (重量%)	第2コート の公称厚さ (重量%)	第2コート の溶解物% (重量%)
1	7	0.5	24.71
2	7	1.0	24.71
3	7	1.5	24.71
4	7	2.0	24.71
5	7	2.5	24.71
6	7	3.0	24.71

第7図で判るように、各溶解プロファイルは、第6図で示されるものに較べて零段階解放に對し良好なアプローチを示した。32.24%から24.71%までの外側コートの溶解物%の減少がこの溶解試験を通して外側コートの構造上の不均一性を維持しかつ第6図で見られた溶解曲線での異常な挙動を最小にするように助けると思われる。

試験3

この試験は、7%から3.5%まで第1コートの厚さを減少するが、しかし上述される第2試験と

つ試料をこれに比較すれば、第2コートの厚さ3%及び第2コートの溶解物同じ% (第7図の第6号試料) は、16~17時間に大いその含量を解放する。

この上述の比較は、活性剤の解放速度を制御することにおいて第1コートの厚さの影響を明らかに示している。第1コートが全体の解放段階で速度限定拡散抵抗をもたすことが設定される。もし第1コートが浸透性ポンプの場合のように、活性剤の膨張のためにこの活性剤を外に単に押し出す場合、解放の速度は、第1コートのより大きい厚さをもつよりも一層大きくなるであろう。上述の例から理解できるように、第1コート厚7%に対する解放速度は、第1コートの3.5%厚に対する解放速度よりもかなり低くなる。

第4試験

この試験は、24.76% (試験3のように) から14.13%まで第2コートの溶解物%より減少する効果を示す。試験4の間集められた各種の試料に対する溶解プロファイルは、第8図で示される。臨

界パラメータの値は、下記に示される。即ち、

試料	公称厚さ	公称厚さ	溶解物%
	第1コート (重量%)	第2コート (重量%)	第2コート (重量%)
1	3.5	1.0	14.13
2	3.5	1.5	14.13
3	3.5	2.0	14.13
4	3.5	2.5	14.13
5	3.5	3.0	14.13
6	3.5	3.5	14.13

第9図で見られるように、24.76 %から14.13 %までの溶解物%を減少する作用は、第5例を除いて上述の多数の試験試料の破裂機構によって活性成分を解放させるはずである。溶解試験の完了の後第4と第6試料の試験は、外側シセルの2つの半体への破裂を明らかに示した。第5試料は、何等破裂を示さなかった。従って、外側シセルが、第1コートの膨潤によって発生される内圧に抵抗するため十分強度であるならば、水性媒体での活性剤 (PPA) の零段階解放に対する密接なアプロー

れも外側シセルが破裂した証拠を何等示さない。先行試験 (PP第4試験) でと同じ溶解物% (14.13 %) を維持し、かつ3.5 %から1.75%まで第1コートの厚さを減少して破裂作用を除去し、従って零段階解放へ密接なアプローチを示した。

各試料に対して、活性剤の解放が始動した後、初期遅延がある。この初期遅延は、第1と2例の場合でのように極めて小さくすることができた。第5と6例の場合でのように大きくすることができた。この初期遅延は、両コートの厚さ、外側コートの溶解物%及び所定の寸法のコアピースに対して外側コートで使用する溶解性ポリマーの型式に左右される。この遅延は、前述の諸試験で用いられたロジン/HPHC組合せより早く溶解する外側コートの別の溶解性ポリマーへ切り換えられる場合、減少させることができる。

第6試験

この試験は、フィルムコーティング材料のロジン及び Opadry[®] ブランドの代りに外側コートの異なる溶解性ポリマーを使用する効果を示す。第6

チを示しただろう。

第5試験

この試験の間、第1コートの厚さは、さらに3.5 %から (第4試験でのように) 1.75%まで減少された。第VI表で示されるように、外側コートの溶解物%は、第4試験でのように14.13 %で維持された。第10図は、第5試験の間つくられた下記の試料に対する溶解プロフィールを示す。

試料	公称厚さ	公称厚さ	溶解物%
	第1コート (重量%)	第2コート (重量%)	第2コート (重量%)
1	1.75	1.0	14.13
2	1.75	2.0	14.13
3	1.75	3.0	14.13
4	1.75	3.5	14.13
5	1.75	4.0	14.13
6	1.75	5.0	14.13

第9と10図の比較の示すところによれば、3.5 %から1.75%までの第1コートの厚さを減少する効果を示す。上述した第5試験からの試料は、いづ

試験の外側コートに対する配合物の組成は、第VI表で示される。第11図は、下記の諸例に対する溶解プロフィールを示す。

試料	公称厚さ	公称厚さ	溶解物%
	第1コート (重量%)	第2コート (重量%)	第2コート (重量%)
1	1.75	1.0	14.13
2	1.75	2.0	14.13
3	1.75	3.0	14.13
4	1.75	3.5	14.13
5	1.75	4.0	14.13
6	1.75	5.0	14.13

第11図の第2試料は、HPC/MCポリマーが外側コートのロジン/HPHCに置換される場合、14~15時間内にたいいていの薬剤を解放することを示す。第10図では、試料2は、たいいていの薬剤が9~10時間以内に解放されることを示している。またHPC/MCポリマーでそれらの初期遅延が外側コートのロジン/HPHCポリマーの場合見られるものに較べて外側コートの各種の厚さに対してかなりに低くなるように

思われる。

この比較を示す目的は、解放速度ならびに初期遅延が同様に使用されるポリマの型式によることを証明するためである。しかしながら、本発明の二重コーティングは、ポリマ特性（溶解性及び膨潤）を満足させる多種類のポリマを使用することを広範に含んでいる。

第1ないし5例に基づく重要な観察

所定の選択の活性成分に対して、本発明の投薬量、二重コーティングは、フィルムコーティングアプローチで代表的に見られるのと基本的に異なる解放速度を得るために使用することができる。

限定される場合では、第1コートの厚さが零である場合、簡単な単分子層の第1段階解放運動学が観察される。第1と第2コートの厚さが増加するにつれて、解放段階数は、1以下に低下する。第1と第2コートの厚さがさらに増加するとき、解放段階数が零になりかつ外側半透過メンブランの構造上の完全が維持される限り、零で停滞する。

零段階解放は、しかしこの物理現象の特別ケー

スである。第1及び第2コートの厚さ及び零段階解放を示す第2コートの溶解率がポリマの選択及び下記に示される第VI表で与えられるようにコアビーズの寸法に左右される。

表

VI

ビーズ寸法 公称厚さ (ヒースコアの重量%)	零段階解放 テオフィリン (第1及び2例) 500 ミクロン	フェニルプロパノールアミンHCl (PPA) (第5例) 6,000 ミクロン	零段階解放
第1コート	32	(I) 7	(IV) 1.25
第2コート	3	(II) 3.5	(III) 1.75
公称第2コートの 溶解物%	24	(I) 1~5	(II) 1~5
		(I) 32	(IV) 14

第5例に対する上述の表で明らかのように、所定的方式に対し零段階解放運動学を得るため1つの組合せ以上がない。第IないしIVからの組合せは、一定であるがしかし異なる解放速度を示す。

配合規格の要約

このコアの物理学的及び一般特性は、即ち、薬剤に限定されないが、しかし周囲媒体で少なくとも極めて僅かしか可溶性である除草剤、殺虫剤、触媒、肥料類を含む任意の活性材料は、本発明の使用に対し適用可能である。

表面形態学（形状寸法）を設けるコアビーズの任意の寸法及び形状は、封入プロセスの間表面のまわりにすべて平らなコートの沈着をさせるに十分滑らかであるので本発明の使用に対して適用可能である。

上記配合の物理学的及び一般的特性

コート1フィルム：主としてポリマ或はブレンドから成り、ポリマが周囲媒体、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース (HPMC)、及びポリビニルアルコール (PVOH) によって侵入さ

れる際膨潤する。これらのポリマは、可塑性及び／又は他の添加剤との添加物にすることができる。

コート2フィルム：コアへの周囲媒体の拡散に対して半透過バリアを形成しかつ溶解活性材料に対する拡散バリアを形成し、従って周囲媒体への、例えばエナメルセルローズ (EC)、エナメルセルローズ+ヒドロキシプロピルセルローズ、及びエナメルセルローズ+メチルセルローズの媒体への解放を限定するポリマ或はブレンド。

本生成物の物理学的及び一般特性：

医薬上の場合では、微小封入ビーズはカプセル或はタブレット化してもよく或は封入微小ビーズは、タブレットの代りに使ってもよい。

肥料及び殺虫剤の場合では、この生成物は、封入コアから成る粉末形状或は巨視サイズタブレット或は任意他の形状にできる。

成分の好ましい範囲の割合：

臨界配合規格は、2つの異なるコートの配合

ず、コート1が少なくとも投薬間隔の全長に亘って継続するだろう。

分画段階：コート1及びコート2の厚さは、一次に対する厚さと零段階に対する厚さとの間の中間である。

二相性放出：コート2の厚さは、コート1の膨潤による静水圧の力の増加が溶解曲線の或る時間においてコート2の破裂をその後の比較的に速い解放に先立って発生させる。

臨界変数値は、その方式（装置）に左右される。任意の上述の型式の挙動を示すことができる若干の組合せがある。すべてこれらの変数及び解放運動学に関するそれらの衝撃が相関しているから、臨界変数に対する好ましい比率の範囲を規定することは不可能である。それらの範囲の代りに境界条件によって規定させることができる。零段階解放に対し、これらの境界条件は、後で説明される。

零段階解放は、コート1及びコート2の厚さが十分大きくかつコート2の透過率が十分低い場合得られる：即ち、

であり、上記配合では内側コートが主に媒体溶解性でありまた膨潤性でまた外側コートが両方向に媒体の活性材料の溶液に加えて媒体の拡散をさせる半透過性ポリマである。

コート1及びコート2で使用する所定選択の活性剤及びポリマに対して、下記の変数が重要である。即ちコアビーズの寸法及び組成、コート1の厚さ、コート2の厚さ、及びコート2の透過性（或はコート2の溶解物％）である。

これらの臨界パラメータの値に従って、下記の運動学的挙動に遭遇するだろう：即ち第1段階：コート1の厚さが零に近づく

零段階：コート1の厚さが十分高くコート1を介する浸透剤の拡散を速度制御段階にさせる。コート2は、十分の厚さ及び伸縮性を持ち、コート1の膨潤のためにコート2が破裂しないことを確保する。コート2の厚さは、十分大きくかつその十分低い透過性は、外側メンブラン（コート2）を介する液体の拡散速度がコート1の極めて緩慢な膨潤しかさせ

・コート1の膨潤が少なくとも多数の薬剤を解放するまで続く徐々のものである。

・コート2は、全体の拡散プロセスがコート1の膨潤速度によって制御される点に対して外側液体の拡散速度を限定する。

このようにして、上述の臨界配合物変数は、相互に依存する。これは、上述の各種の例によって十分図示される。

二重コート構想が零段階解放を示す機構は、極めて複雑でありかつ完全に理解されない。かつ任意の特定の理論へ限定され度くないけれども、以下のような説明が提供される。

内側コートであるコート1は、浸透剤液体の拡散の際に膨潤する膨潤性ポリマから成る。外側半透過性メンブランであるコート2は、所定の箇所で内側の膨潤性ポリマを保持する汚染装置としてしか働かないが、しかしまたコート1に対する浸透剤の拡散速度を制御する。

この二重コート生成物が水のような周囲媒体内で置かれる場合、水浸透剤は、コート2の厚さ及

び透過率によって制御される速度でコート2を介して拡散し、またコート1は、浸透剤の吸収のために膨潤を開始し、上記吸収が制御速度で行なわれる。浸透剤の部分は、コート1及び水化物を介して拡散し、浸透剤で溶解される活性材料の溶液をつくるコアで活性材料を溶解する。この溶液は、コートを介して拡散し、コート1が膨潤しかつ半透過性メンブラン(コート2)を介して周囲媒体まで、及び従って解放される。

明らかなように、この二重コート方式は、直列する若干の拡散速度段階をもち、それらの段階が活性成分の総体解放速度を決定する。コーティング数及びコート2の透過率に従って、これらの速度を任意に変更できる。従ってコート1の所定の厚さに対して、コート2の厚さを増加することができ、またコート2の透過率を変更でき或は両者をしてコート1を介する浸透剤の拡散(コート1の膨潤によって制御される)をして速度制御させる。逆に、所定のコート2の厚さ及び透過率に対し、コート1は、コート1を介する浸透剤の拡散(コ

ート1の膨潤速度によって順に制御される)を増加して速度制御させる。十分理解されない理由のためにコーティングの組合せは、マイクロカプセル内部の活性剤の濃度を減少させるにも拘らず、活性成分に対する零段階解放運動学をもたらす。結果として、零段階解放は、若干の他の零段階解放技術の場合で観察されるものと比較した速かに長い分別期間に亘って見られる。

コート2の厚さが零である場合、コート1のポリマは殆んど瞬間的に溶解し、従って総体解放は、即時解放で見られるものとは大いに異っていない。従って、通常入手可能な可溶性媒体及び膨潤性ポリマそれだけの単独単分子層は、活性材料のビーズに対する好ましい運動特性を与えるに十分ではない。

コート1の厚さが零である場合、その解放速度は、代表的第1段階である。

コート1及びコート2の厚さは、コート1を介する拡散速度がコート2を介する拡散速度に比較でき、次いで分画或は(0及び第1)解放が得ら

れるようなものである。コート1とコート2との厚さは、コート1を介する拡散速度が速度を制御し、次にコート1の膨潤によって及ぼされる静水圧力の下にコート2が破裂しないという条件で零段階解放が得られるようなものである。コート1を介する拡散はコート1の膨潤速度が十分低く総体の解放プロセスを支配する場合、速度制御をする。

コート2が溶解プロフィルの或る点で破裂する場合では、活性剤の残余の急速放出が得られる。この型式の二相放出は、プログラム化可能放出型式製品、例えば、ラターデー(latterday)放出食料抑制剤で実際に応用できる。

外側拡散層なるコート2は、乱流及び他の液体運動からポリマの内部溶解性及び腐食性層を絶縁することによって前断(Shear)/代謝速度のような身体内での生理学的変数の作用を最小にするにも助けとなる。外側拡散層は、またpH、温度、酵素の作用、GI(gastro culevinal)液体溶液等のようなGI管の他の生理学的変数の効果を最小にする。

(発明の効果)

要約するに、下記の諸要因は、零段階放出速度を得ることに對して貢獻しているように思われる。

- A. コート1の厚さは、コート1の浸透剤の拡散速度が総放出速度を制御するように十分にしなければならない。
- B. コート2の厚さ及び強度は、コート1の膨潤によってコート2の如何なる破裂をも防止させるように選択しなくてはならない。コート2の厚さが十分大きくする必要がありかつコート2の透過性が十分低くしなければならず、従って所定の瞬間においてコート1の内側膨潤性ポリマが膨潤支配放出速度を発生させる浸透剤の限定量と接触させるようにする。

上述は、二重コートビーズから生物活性物質の放出の速度及び運動学への影響をもつ最重要制御変数のリストを設けている。他の従来の放出方式に較べてこの二重コート配合構想は、明確に放出プロフィルを調整するよう操作することができる多数の変数を設ける。

本発明は、その特定の実施例に関連して説明された。これらの実施例が本発明の範囲の限定を意味するものでなく、本発明の範囲は、上記特許請求の範囲から決定されているものである。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、二重コーティング制御遅効性放出生活活性物質構成の横断面図、

第2図は、第1例で述べられる手順に従ってつくられる制御放出テオフィリンに対する溶解プロファイルのプロット、

第3図は、第2例で述べられる手順に従ってつくられる制御放出テオフィリンの溶解プロファイルのプロット、

第4図は、第3例で示される手順によりつくられる制御放出テオフィリンに対する溶解プロファイルのプロット、

第5図は、第4例で示される手順によった制御放出テオフィリンの溶解解放プロファイルへpHの影響のプロット、

第6図は、第5例の試験1で観察されるような

制御放出フェニルプロパノールアミンヒドロクロリドに対する溶解解放プロファイルのプロット、

第7図は、第5例の試験2で観察されるような制御放出フェニルプロパノールアミンヒドロクロリドに対する溶解解放プロファイルのプロット、

第8図は、第5例の試験3で観察されるような制御放出フェニルプロパノールアミンヒドロクロリドに対する溶解解放プロファイルのプロット、

第9図は、第5例の試験4で観察されるような制御解放フェニルプロパノールアミンヒドロクロリドに対する溶解解放プロファイルのプロット、

第10図は、第5例の試験5で観察されるような制御放出フェニルプロパノールアミンヒドロクロリドに対する溶解解放プロファイルのプロット、

第11図は、第5例の試験6で観察されるような制御放出フェニルプロパノールアミンヒドロクロリドに対する溶解解放プロファイルのプロットである。

FIG. 1

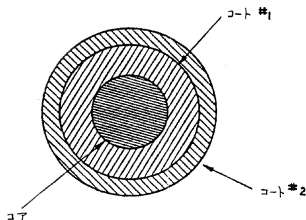
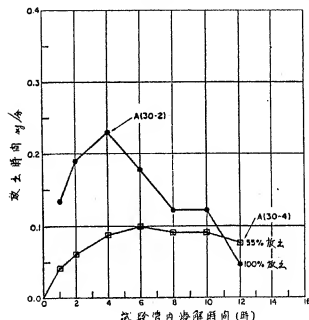


FIG. 2



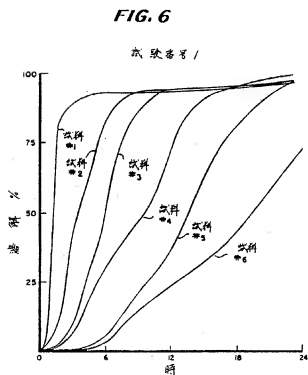
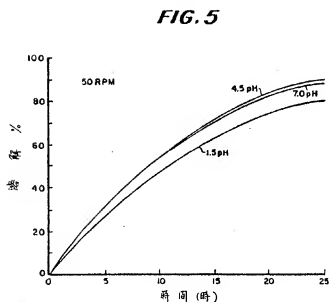
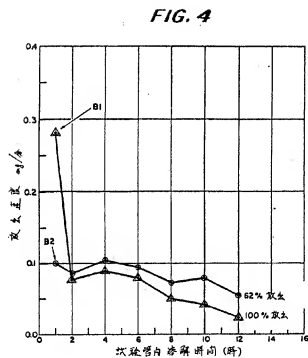
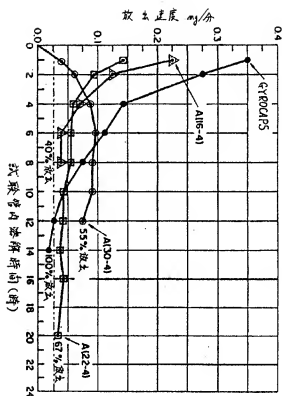


FIG. 7

試驗番号 2

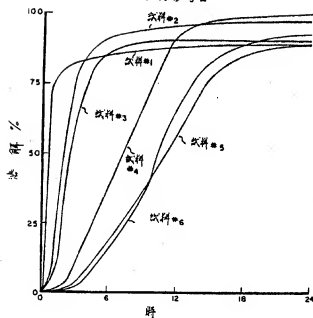


FIG. 8

試驗番号 3

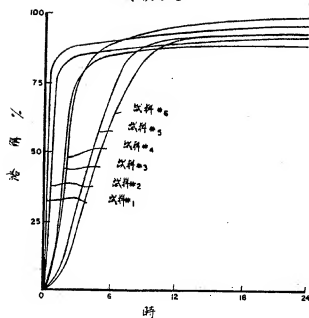


FIG. 9

試驗番号 4

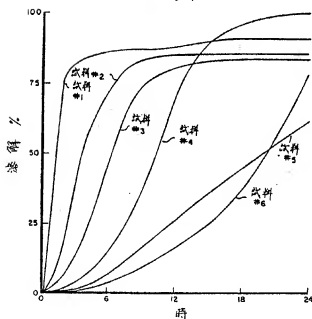
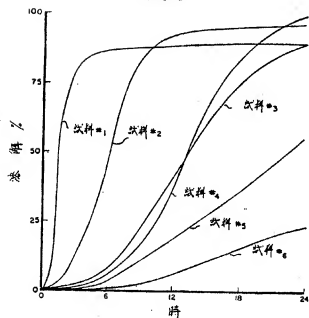


FIG. 10

試驗番号 5





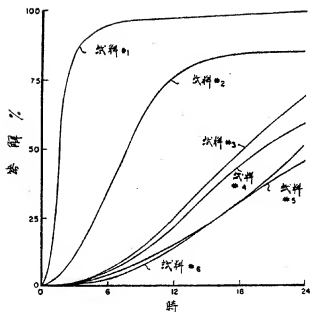
昭和63年10月7日

特許庁長官 吉田文政 殿

方式
審査 (山)

FIG. 11

試験番号6



1. 事件の表示

昭和63年 特許願 第221196号

2. 発明の名称

生体活性物質に対する制御解放放出
コーティング配合物

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 アメリカ合衆国 18195. ペンシルベニア州.
アレクサトン(普通なし)名 義 エアー プロダクツ アンド ケミカルズ インコーポ
レーテッド

4. 代理人

東京都中央区銀座3-2-12 銀座ビル(661-5386・0274)
(7380) 弁護士 押田 良 久

-5- の日付 昭和 年 月 日

-6- 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象

明細書の序言(内容に変更なし)

8. 補正の内容

別紙のとおり

